



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

**Utilidad del parámetro hematológico automatizado:
“fracción de plaquetas inmaduras (% FPI)”, en la
evaluación de la eficacia del trasplante de progenitores
hematopoyéticos en pacientes del Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas periodo de agosto –
diciembre del 2018**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología
Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

AUTOR

Jenny Katherine BONIFACIO MUNDACA

ASESORES

José Antonio PAREDES ARRASCUE

Lic. Ricardo Mafalky RODRIGUEZ TORRES

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Bonifacio, J. Utilidad del parámetro hematológico automatizado: “fracción de plaquetas inmaduras (% FPI)”, en la evaluación de la eficacia del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas periodo de agosto – diciembre del 2018 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica; 2019.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

CÓDIGO DE ORCID DEL AUTOR: 0000-002-0798-7544

CÓDIGO DE ORCID DEL ASESOR: 0000-0001-8242-3098

DNI DEL AUTOR: 73991432

GRUPO DE INVESTIGACIÓN: NO PERTENECE

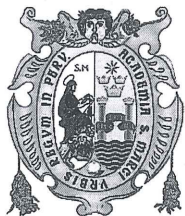
INSTITUCIÓN QUE FINANCIA PARCIAL O TOTALMENTE LA
INVESTIGACIÓN: AUTOFINANCIADO

UBICACIÓN GEOGRÁFICA DONDE SE DESARROLLÓ LA INVESTIGACIÓN,
DEBE INCLUIR LOCALIDADES Y COORDENADAS GEOGRÁFICAS:

Av. Angamos 2520, Surquillo 15038, Lima – Perú

12° 6' 45.802" S 76° 59' 53.179" W

AÑO O RANGO DE AÑOS QUE LA INVESTIGACIÓN ABARCÓ: 2018 - 2019



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina
Escuela Profesional de Tecnología Médica



"AÑO DE LA LUCHA CONTRA LA CORRUPCIÓN E IMPUNIDAD"

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Conforme a lo estipulado en el Art. 113 inciso C del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (R.R. No. 03013-R-16) y Art. 45.2 de la Ley Universitaria 30220. El Jurado de Sustentación de Tesis nombrado por la Dirección de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, conformado por los siguientes docentes:

Presidente: Dr. Víctor Zenobio Mechán Mendez
Miembros: Lic. Rafael Soto Castro
Lic. Roberts Yuri Congona Rivera
Asesor : Mg. José Antonio Paredes Arrascue

Se reunieron en la ciudad de Lima, el día 16 de octubre 2019, procediendo a evaluar la Sustentación de Tesis, titulado **"Utilidad del parámetro hematológico automatizado: "fracción de plaquetas inmaduras (% FPI)", en la evaluación de la eficacia del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas periodo de agosto – diciembre del 2018"**, para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la señorita:

JENNY KATHERINE BONIFACIO MUNDACA

Habiendo obtenido el calificativo de:

.....20.....
(En números)

.....Veinte.....
(En letras)

Que corresponde a la mención de: Sobresaliente

Quedando conforme con lo antes expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.

.....
Presidente

Dr. Víctor Zenobio Mechán Mendez

.....
Miembro

Lic. Rafael Soto Castro

.....
Miembro

Lic. Roberts Yuri Congona Rivera



.....
Asesor (a) de Tesis

Mg. José Antonio Paredes Arrascue

DEDICATORIA

*A Dios, a quien tengo presente en todos mis actos y
es partícipe de todos mis logros.*

*A mis padres, quienes desde pequeña me han
incentivado a ser una buena persona y ayudado a
convertirme en una excelente profesional.*

*A mi hermano, quien con su carisma y actitud
siempre ha llenado de alegría mis días.*

*A mi Alma Máter, por abrirme las puertas de esta
antiquísima casa de estudio, a la que me gustaría
volver.*

AGRADECIMIENTO

La vida esta plegada de retos, es mientras lo realizas que ésta también te enseña que existen alrededor de uno sendas personas que no solo te observan desde fuera, sino que participan junto a ti para alcanzar tus sueños. A todos ellos agradezco.

A mis maestros, principalmente a mis asesores Lic. Tecnólogos médicos, Ricardo y José Antonio, quienes me han guiado desde el inicio para cumplir esta meta.

A la Lic. enfermera Liliana Torres, quien me ha apoyado tanto y nunca dejó de motivarme para culminar este trabajo.

A mis buenos amigos, quienes siempre han estado presentes en cada paso que he dado.

ÍNDICE

CAPÍTULO I	7
INTRODUCCIÓN	7
1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES	8
1.2. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN.....	9
1.3. OBJETIVOS.....	9
1.3.1. OBJETIVO GENERAL.....	9
1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
1.4. BASES TEÓRICAS	10
1.4.1. BASE TEÓRICA.....	10
1.4.2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	18
1.4.3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS.....	19
CAPÍTULO II.....	20
MÉTODOS	20
2.1. DISEÑO METODOLÓGICO:	21
2.1.1. TIPO DE ESTUDIO	21
2.1.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	21
2.1.3. POBLACIÓN.....	21
2.1.4. MUESTRA Y MUESTREO.....	21
2.1.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
2.1.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	22
2.1.5. VARIABLES	23
2.1.5.1. VARIABLE DEPENDIENTE	23
2.1.5.2. VARIABLE INDEPENDIENTE	23
2.1.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	23
2.1.7. PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	24
2.1.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
CAPÍTULO III.....	26
RESULTADOS	26
CAPÍTULO IV	35
DISCUSIÓN	35
CAPÍTULO V.....	39
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	39
5.1. CONCLUSIONES.....	40
5.2. RECOMENDACIONES	41
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	42

ANEXOS	46
--------------	----

ÍNDICE DE TABLAS

BASES TEÓRICAS	5
TABLA 1	6
TABLA 2	6
TABLA 3	6
TABLA 4	8
RESULTADOS	23
TABLA 5	24
TABLA 6	25
TABLA 7	26
TABLA 8	30
TABLA 9	31

ÍNDICE DE GRÁFICOS

RESULTADOS	23
FIGURA 1	77
FIGURA 2.....	27
FIGURA 3A.....	28
FIGURA 3B	28
FIGURA 4	29
ANEXOS.....	44
FIGURA 5	100
FIGURA 6	50

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un tratamiento empleado tanto en pacientes con tumores sólidos como en enfermedades onco-hematológicas, especialmente leucemias. Para asegurar la estabilidad del pacientes emplea marcadores predictivos de los primeros signos de arraigo y recuperación de TPH siendo principalmente el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) y el conteo de plaquetas (PQ). En la última década, los analizadores hematológicos han introducido nuevos parámetros clínicos, como la Fracción de plaquetas inmaduras (% FPI), que determina las plaquetas reticuladas en sangre periférica. Nuestro estudio prospectivo pretende demostrar la utilidad y eficacia del % FPI como predictor de arraigo de injerto en comparación con CAN y PQ.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo analítico-observacional, obteniendo datos de los parámetros CAN, PQ, % FPI y % FRI de un analizador hematológico del laboratorio de Hematología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo de setiembre del 2018 a mayo 2019. Muestra: 56 pacientes con enfermedades onco-hematológicas sometidos a TPH autólogo atendidos en el Servicio de protección al paciente neutropénico- SEPIN/TAMO.

RESULTADOS

La mediana en días de arraigo para CAN fue de 11 y de PQ fue 7. Para $FPI \geq 2\%$ fue 10 y para $FPI \geq 3.3\%$, 14. $FPI \geq 2\%$ obtuvo arraigo antes que CAN. La mediana del día de arraigo para $FRI \geq 2.5\%$ fue 11 días y para $FRI \geq 5.5\%$ fue 12, resultando mayores en relación a los días de arraigo según CAN. Sin embargo, $FRI \geq 2.5\%$ obtuvo arraigo al mismo tiempo en días que CAN y éste solo fue mayor a $FRI \geq 5.5\%$ por un día.

CONCLUSIÓN

Se concluye que el parámetro % FPI y % FRI no fueron útiles para predecir la recuperación de respuesta medular, pues no aumentaron su valor antes que los parámetros CAN y PQ. Por lo tanto el uso de estos parámetros para predecir individualmente la recuperación hematopoyética no tiene significancia clínica.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Hematopoietic progenitor transplantation (HPT) is a treatment used in patients with solid tumors and onco-hematological diseases, especially leukemia. To ensure patient stability, predictive markers it is use of the first signs of rooting and recovery of HPT, mainly being the absolute neutrophil count (ANC) and platelet count (PC). In the last decade, hematological analyzers have introduced new clinical parameters, such as Fraction of immature platelets (% IPF), which determines cross-linked platelets in peripheral blood. Our prospective study aims to demonstrate the usefulness and efficacy of % IPF as a predictor of graft rooting compared to ANC and PC.

METHODS

A prospective analytical-observational study was carried out, obtaining data from the ANC, PC, % IPF and % IRF parameters of a hematological analyzer of the Hematology laboratory of the National Institute of Neoplastic Diseases in the period from September 2018 to May 2019. Sample: 56 patients with onco-hematological diseases undergoing autologous HPT treated in the Neutropenic Patient Protection Service - SEPIN / TAMO.

RESULTS

The median in days of rooting for ANC was 11 and PC was 7. For $IPF \geq 2\%$ it was 10 and for $IPF \geq 3.3\%$, 14. $IPF \geq 2\%$ obtained rooting before ANC. The median of the rooting day for $IRF \geq 2.5\%$ was 11 days and for $IRF \geq 5.5\%$ it was 12, being greater in relation to the rooting days according to ANC. However, $IRF \geq 2.5\%$ was rooted at the same time on days as ANC and this was only greater than $IRF \geq 5.5\%$ for one day.

CONCLUSION

It is concluded that the % IPF and % IRF parameter were not useful for predicting the recovery of spinal response, since they did not increase their value before the ANC and PC parameters. Therefore the use of these parameters to individually predict hematopoietic recovery has no clinical significance.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un tratamiento empleado tanto en tumores sólidos como en pacientes con enfermedades onco-hematológicas, especialmente leucemias, donde por altas dosis de quimioterapia durante el acondicionamiento previo al trasplante, los pacientes alcanzan un estado de pancitopenia¹. Esto conlleva a que se le realicen transfusiones, condición que puede aumentar el riesgo de complicaciones pos trasplante al igual como las infecciones². Con el objetivo de asegurar la estabilidad del paciente se emplea marcadores predictivos de los primeros signos de arraigo y recuperación de TPH siendo estos principalmente el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) y el conteo de plaquetas (PQ)³, los cuales al día 15 pos trasplante demuestran una supervivencia libre de eventos en pacientes con CAN $\geq 0.5 \times 10^9/l$ y PQ $> 20 \times 10^9/l$ ⁴.

Durante las últimas décadas, los analizadores hematológicos han introducido nuevos parámetros clínicos, lo cual se ha reflejado en el incremento de la cantidad de información brindada en comparación con un analizador convencional, sin embargo el potencial uso clínico de la información ha sido estudiada a poca profundidad como es el caso de la Fracción de plaquetas inmaduras (% FPI) el cual es un parámetro que mide las plaquetas jóvenes, inmaduras o reticuladas en sangre periférica⁵. Inicialmente las plaquetas reticuladas o inmaduras eran medidas de forma automatizada por el porcentaje de plaquetas reticuladas (% PR) con la metodología de citometría de flujo de un citómetro de flujo, posterior a ello y tras el precio elevado de un citómetro de flujo, se empezó a determinar las plaquetas reticuladas o inmaduras mediante la citometría de flujo de un analizador hematológico, quien posee para tal uso sensibilidad comparable⁶. Sin embargo la medición mediante un citómetro de flujo se sigue usando para fines de investigación.

Como se ha mencionado anteriormente la recuperación de la medula ósea es evidenciada por el CAN y PQ en 2 semanas, estudios en plaquetas reticuladas (% PR) o inmaduras analizadas por citometría de flujo esclarecieron que el pico de % PR se produjo entre 1 a 4 días antes del aumento de PQ, determinándolo como predictor de arraigo de injerto⁷, nuestro estudio prospectivo pretende demostrar en pacientes del servicio de Hematología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas el análisis del % FPI en relación con el CAN y PQ para determinar la eficacia del trasplante y la predicción de arraigo de injerto, respondiendo a la pregunta :

¿Cuál es la utilidad del parámetro hematológico automatizado: “Fracción de plaquetas inmaduras (% FPI)”, en la evaluación de la eficacia del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas?

1.2. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

Desde el punto de vista teórico, con esta investigación se pretende ampliar el uso de información adicional que brindan los analizadores hematológicos, como factor predictivo de la eficacia de un trasplante de progenitores hematopoyéticos para la evaluación pos trasplante del paciente. El % FPI es un parámetro accesible, rápido y confiable del arraigo del injerto complementario a los factores predictivos convencionales para esta terapéutica. Asimismo es conveniente para el paciente trasplantado en el seguimiento rápido de su respuesta medular permitiendo la toma de decisiones rápidas y efectivas.

Metodológicamente, esta investigación está generando que a través de su ejecución, se aperturen estudios posteriores relacionados a este nuevo parámetro con el enfoque de recuperación medular en diversos contextos clínicos.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad del parámetro hematológico automatizado fracción de plaquetas inmaduras (% FPI), en la evaluación de la eficacia del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN.

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Correlacionar el parámetro hematológico automatizado fracción de plaquetas inmaduras (% FPI) con el conteo de plaquetas (PQ) como factor predictivo del arraigo del injerto.
- Correlacionar el parámetro hematológico automatizado fracción de reticulocitos inmaduros (% FRI) con el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) como factor predictivo del arraigo del injerto.
- Correlacionar el parámetro hematológico automatizado fracción de plaquetas inmaduras (% FPI) con los números de días de internamiento en el Servicio de protección al paciente neutropénico - SEPIN/TAMO - INEN por parte de los pacientes trasplantados.

1.4. BASES TEÓRICAS

1.4.1. BASE TEÓRICA

En la década de los 50, Edward Donnall observó que pacientes sometidos a radiación de manera fortuita, habrían sobrevivido luego de haber recibido infusión de médula ósea, fue a partir de ello que analizó un caso de seis pacientes tratados con irradiación e infusión intravenosa de médula ósea donde uno de ellos llegaba a mostrar células sanas⁸. En 1963 Mathé⁹ describió el caso de un paciente que consiguió sanarse luego de un TPH, sin embargo falleció por lo que ahora se conoce como la Enfermedad del injerto contra el huésped. Con el afán de avanzar en la técnica se describió en 1976 los factores de crecimiento hematopoyéticos, el cual ayudaba con la movilización de estos para la recolección de grandes cantidades de células desde la sangre periférica¹⁰. Finalmente fue en 1978 que se desarrolló el primer TPH de dicha procedencia¹¹.

En Perú, en 1990, se crea la primera unidad de trasplante de medula ósea, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y recién cuatro años después se practicó el primer trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo en un paciente con enfermedad de Hodking¹².

1.4.1.1. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

Los progenitores hematopoyéticos son un conjunto de células que se localizan en la médula ósea roja, como esternón, costillas, vertebras, huesos planos y hueso iliaco, son llamadas células madre puesto que actúan como precursoras de todas las células de la sangre mediante un proceso llamado hematopoyesis. Puede tomar dos rumbos diferentes en función de la célula que se vaya a producir: línea mieloide (eritropoyesis, trombopoyesis, granulopoyesis, monopoyesis) y línea linfoide (linfocitos B, linfocitos T y células Natural Killer) ¹³.

Clasificación del TPH según donante, acondicionamiento y procedencia.

TABLA 1. TIPO DE DONANTE^{14, 15}

TIPO DE DONANTE	DEFINICIÓN
Autogénico Singénico Alogénico	Propio donante Gemelos que compartieron placenta Paciente diferente de donante

TABLA 2. TIPO DE ACONDICIONAMIENTO¹⁷

MIELOABLATIVO	Quimioterapia de alta intensidad.
INTENSIDAD REDUCIDA	Quimioterapia con fines inmunomoduladores.

TABLA 3. TIPO DE PROCEDENCIA¹⁷

MÉDULA ÓSEA (MO)	PH obtenidos mediante punción de cresta iliaca.
SANGRE PERIFÉRICA (SP)	PH obtenido pos estimulación con estimuladores de colonias aumentando su concentración.
CORDÓN UMBILICAL (CU)	Proveniente de células de cordón umbilical, almacenadas en un Banco.

Etapas de un TPH¹⁷

- **Acondicionamiento:** Administración de quimioterapia y/o radioterapia en altas dosis con el objetivo de:
 - Eliminar las células tumorales.
 - Permitir el prendimiento
 - Facilitar el efecto injerto contra tumor (alo-trasplante)
- **Obtención de los PH:** Proceso para la obtención células progenitoras sanguíneas, mediante aféresis, se criopreservan y están dispuestas para el receptor en una cantidad necesaria para que se lleve a cabo el prendimiento.
- **Manipulación del Injerto:** Proceso ex vivo orientado a extinguir células provenientes de tumor, eliminar linfocitos de tipo T, disminuir antígenos de glóbulos rojos en caso de que exista incompatibilidad de tipo ABO. No es necesario en todos los trasplantes.
- **Infusión de PH:** Los PH siguen un procedimiento de descongelación, se realiza una incubación a temperatura a 37 °C y se proceden a infundir al torrente sanguíneo del paciente, constituyendo el día 0 del trasplante.
- **Aplasia pos trasplante:** Periodo pos infusión en el cual el paciente se encuentra sin producción de células sanguíneas. Se requiere en este intervalo de tiempo, que el paciente tenga cuidados en unidades especializadas, pues por la no producción de células blancas, cursa con neutropenia prolongada.
- **Recuperación hematológica:** Periodo pos infusión, donde aparecen las primeras células sanguíneas como leucocitos, plaquetas y reticulocitos, propias del paciente. Periodo conocido como arraigo de injerto, que ocurre a partir del día 10 a 14 posterior al trasplante.
- **Recuperación inmune:** Periodo pos trasplante, de seis meses aproximadamente, que demora en reconstituirse las subpoblaciones de linfocitos de tipo T y B juntamente con la producción de inmunoglobulinas.

TABLA 4. ENFERMEDADES RELACIONADAS AL TPH ^{18, 19, 20, 21, 22, 23, 24,25}

INDICACIONES PARA REALIZAR UN TPH
ENFERMEDADES RELACIONADAS
Leucemias agudas
-Mieloides
-Linfoblásticas
Leucemias crónicas
-Mieloide
-Linfática
Linfomas No Hodking
Enfermedad de Hodking
Mieloma Múltiple
Aplasia medular severa
Tumores sólidos
Enfermedades autoinmunes
Enfermedades congénitas del sistema hematopoyéticos
Amiloidosis
Histiocitosis

1.4.1.2. ANÁLISIS DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS POS TPH

Tras realizar un trasplante sea el caso de médula ósea o de progenitores hematopoyéticos, es necesario la evaluación de la capacidad funcional de la médula con respecto a la hematopoyesis. Para esta medición se han empleado diferentes protocolos que muestran parámetros hematológicos con diferente grado de sensibilidad, por ejemplo CAN, donde se considera como arraigo cuando es $> 0.5 \times 10^9/l$; para PQ cuando alcance valores $> 20 \times 10^9/l^{26}$, para recuento de reticulocitos con valores $> 1 \%$, para la fracción de reticulocitos inmaduros (FRI) valores $> 5 \%^{27}$ y para las plaquetas reticuladas (% PR) $> 2.9 \%^{28}$

- Reticulocitos y CAN

En el estudio de Shan E. Rauf y col. se analizó la relación del CAN y % FRI y el tiempo de recuperación hematopoyética, en pacientes pediátricos pos trasplante con enfermedad de LLA, se estimó recuperación si % FRI era $> 5 \%$ los resultados mostraron que en el día 11 pos trasplante, el FRI indicaba prendimiento de células hematopoyéticas mientras que recién en el día 17 se estimó recuperación para el CAN²⁹, dando como conclusión que % FRI era eficaz y podría actuar como predictor temprano pos TPH.

CAN y conteo de plaquetas (PQ)

Ospino y col. en el año 2012 realizó un seguimiento pos trasplante de progenitores hematopoyéticos a 18 pacientes, definiendo sus parámetros de evaluación de eficacia como conteo total de neutrófilos $> 0.5 \times 10^9/l$ por 72 horas y conteo de plaquetas $> 20 \times 10^9/l$ sin requerimiento transfusional durante siete días, el prendimiento para estos ocurrió entre 11 y 23 días con una media de 14 días y a los 13 a 25 días, con una media de 16 días, respectivamente. El tiempo de neutropenia total estuvo entre 5 y 14 días, con una media de 7 días. Los resultados evidencian que todos los pacientes hicieron el arraigo del injerto de neutrófilos y plaquetas adecuadamente³⁰.

Otro estudio presentado en el 2016 por Rocha y col. menciona un caso de paciente con enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X, trasplantado con células madre hematopoyéticas. En los resultados muestra que el arraigo de injerto para evaluar neutrófilos se evidenció al día 11 y para plaquetas al día 10, pos trasplante. Además presentó los resultados de CAN el cual fue 0.7×10^9 neutrófilos/l y de PQ el cual fue 51×10^9 plaquetas/l³¹.

En el 2012 Jaimovich y col. Realizaron un estudio similar a los anteriores añadiendo la comparación del tipo de fuente de obtención de células progenitoras hematopoyéticas. Se consideró que el trasplante era evaluable cuando CAN era $> 1 \times 10^9$ neutrófilos/l y PQ $> 20 \times 10^9$ plaq. /l. Los resultados muestran que se evaluó por separado los trasplantes con diferente fuente, medula ósea (MO), sangre periférica (SP) y cordón umbilical (CU). 53 casos hicieron arraigo por CAN con una media de 16, 20 y 22 días para trasplante por SP, MO y CU respectivamente y 48 casos hicieron arraigo por PQ con una media de 18, 21 y 34 días para trasplante por SP, MO y CU respectivamente³². Concluyendo que es efectivo evaluar esos parámetros en pacientes trasplantados con progenitores hematopoyéticos utilizando como fuente de obtención sangre periférica; esta investigación respalda nuestro muestreo y los parámetros que se evaluaron.

En un estudio más reciente en el 2017, Diego Medina y col. expusieron 15 casos con diagnóstico de neuroblastoma de alto riesgo. Los resultados mostraron que el primer evento de CAN se evidenció al día 8 y el último al día 19 pos trasplante. Además se registró el injerto en 92 % de los casos entre el día 8 y día 15. Asimismo, el primer evento de PQ se evidenció al día 9 y el último al día 91 pos trasplante. Concluye

diciendo que “plaquetas tienen un comportamiento diferente e independiente al injerto de neutrófilos”³³.

- Plaquetas reticuladas (PR)

Según H. Michur y col. en el 2008 para realizar su estudio utiliza el análisis de citometría de flujo con el fin de determinar el porcentaje de % PR en pacientes trasplantados con células madre alogénicas. Todos los pacientes sometidos a trasplante evidenciaron entre el día 2 y 8, aumento de % PR, después del trasplante. El valor PR más bajo fue de $2.9 \pm 1.7\%$ observado en promedio el día 5 después del trasplante. El pico de % PR se produjo a diferentes velocidades para diferentes pacientes y fue de $13.6 \pm 6.4\%$ en promedio, observado el día 18 después del trasplante. El análisis de los datos reveló que el pico de % PR ocurre 1-4 días antes al aumento del conteo de plaquetas⁷.

1.4.1.3. NUEVOS ÍNDICES CELULARES PARA EVALUAR LA RESPUESTA MEDULAR POS TPH

Con los nuevos analizadores automatizados y la actualización de sendos métodos, los nuevos índices de evaluación de respuesta medular pos trasplante buscan acortar el tiempo de respuesta medular en comparación con los métodos convencionales.

Las plaquetas reticuladas han sido sinónimo de respuesta medular sin embargo han sido poco analizadas desde su descubrimiento en 1969 por falta de estandarización de la prueba³⁴. Un nuevo método determinado mediante un analizador hematológico evalúa rápidamente plaquetas reticuladas mediante un parámetro llamado fracción de plaquetas inmaduras (% FPI), el cual ha sido estudiado en la evaluación de la trombopoyesis, marcador coronario agudo, sepsis y recientemente como indicador para evaluar la respuesta medular pos trasplante.

Fracción de plaquetas inmaduras (% FPI)

Las plaquetas reticuladas, son plaquetas jóvenes por tanto inmaduras, liberadas tempranamente de la médula ósea, por tal razón poseen un contenido citoplasmático considerable de ácido ribonucleico mensajero (ARNm).

Su historia inicia en el año 1969, cuando Ingram y Coopersmith describieron un tipo diferente de plaquetas, tenían en su interior condensaciones punteadas y dispersas,

llamándolo reticulum. La descripción procedía de una lectura al microscopio óptico de una lámina periférica con sangre de animal (sangría) con tinción de azul de metileno. Debido a la dificultad en la observación directa de las nuevas plaquetas con reticulum, al entrar a la era de la tecnología, se empezaron a cuantificar por citometría de flujo e introducirse al campo de las enfermedades hematológicas. En 1995 cuando se empezó a utilizar analizadores automáticos se innovó el recuento de reticulocitos automatizados y posteriormente se incorporarían las plaquetas reticuladas expresadas como fracción de plaquetas inmaduras (% FPI)³⁵.

El fundamento del % FPI radica en el uso de dos colorantes fluorescentes: polimetino y oxacina utilizados en el citómetro de flujo interno del analizador hematológico, estos colorantes se enfrentan a la membrana celular de la plaqueta los cuales penetran tiñendo el ARN, estas células teñidas pasan a través del haz de luz de un láser diodo semiconductor identificando a las plaquetas por su volumen celular, simultáneamente se mide la intensidad de fluorescencia que corresponde el ARN. En el histograma del analizador hematológico, se puedan observar las plaquetas maduras como puntos azules por ser menos fluorescentes y como puntos verdes las plaquetas con mayor fluorescencia. Todos estos datos han sido evaluados del analizador de la línea XE y XN de la marca Sysmex³⁶.

En la actualidad también existe otro analizador hematológico que determina el valor de las plaquetas inmaduras como es el Cell-Dyn Sapphire de la línea Abbott. El análisis mantiene similitud con el conteo de los reticulocitos, basándose en la acción del colorante fluorescente CD4K530 al teñir el ARN, este colorante es excitado por el paso de un láser, que usa tres ángulos de luz para aumentar la intensidad de fluorescencia, de esa manera, separar las plaquetas de glóbulos rojos y mediante un algoritmo interno determinar las plaquetas reticuladas³⁵.

Los rangos de referencia normal publicados por Abbott van de 0.5 a 6 %. Sin embargo la plataforma de Sysmex, presenta para los modelos la serie XE 2100 y XE 5000, valores que van de 1.1 a 7.1 %. Últimos trabajos de investigación con la serie XN describen rangos de normalidad entre 1,5 a 10 %³⁵.

En el estudio de Meintker y col. el rango normal deducido de las muestras de control fue mucho más estrecho con CD-Sapphire de Abbott (1.0 % -3.8 %, establecido por primera vez, según el estudio) en comparación con XE-5000 (0.8 % -7.9 %) ³⁶.

Las plaquetas reticuladas al ser plaquetas jóvenes provenientes tempranamente de la médula ósea y encontrada en sangre periférica, han sido asociadas a diferentes patologías relacionadas directamente a la trombopoyesis y a la megacariopoyesis principalmente en pacientes trombocipénicos. Monteagudo³⁷ menciona en su estudio donde relaciona las plaquetas reticuladas y el número de megacariocitos en pacientes trombocitopénicos, que la producción de megacariocitos en médula ósea puede ser medida indirectamente a través de las plaquetas reticuladas.

Arellano-Rodrigo³⁸ en su estudio donde revisa la función de % PR como evaluador clínico de la trombopoyesis, menciona que este parámetro aumentó en trombocitopenias que conllevan al aumento del consumo de plaquetas en sangre periférica, como la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o el síndrome hemolítico urémico, sin embargo se encuentra disminuido en pacientes con aplasia medular. Menciona además que se ha encontrado elevado en pacientes tratados con quimioterapia o TPH.

Según un estudio del 2015 titulado “Evaluación de la fracción de plaquetas inmaduras y la fracción de reticulocitos inmaduros como predictores de injerto después del trasplante de células madre hematopoyéticas”³⁹ se muestra que los valores de % FRI y % FPI son predictores de injerto. En el estudio el pico en % FPI se observó antes del aumento en el recuento de plaquetas, mientras que % FRI aumentó antes de CAN y persistió incrementado, concluyendo que % FRI y % FPI pueden considerarse como nuevas herramientas para la evaluación hematopoyética después del TPH.

Nuestra investigación fue realizada en un analizador hematológico de la plataforma de Sysmex de la serie XN en el servicio de Hematología del INEN, la calibración de los analizadores fueron realizados por los representantes de la entidad proveedora. Los controles para evaluar la calidad interna de los parámetros provenientes del hemograma, fueron procesados diariamente en tres niveles. Además se determinó el rango de referencia del % FPI obtenidos del hemograma realizado a donantes de sangre del INEN, para adaptarlo al contexto del muestreo.

1.4.2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

➤ Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Consiste en implantar células pluripotenciales, capaces de diferenciarse y multiplicarse generando un sistema hematopoyético sano, en pacientes con una enfermedad primaria de la médula ósea o tras haber recibido un tratamiento quimioterápico intensivo.

➤ Movilización

Aumento del número de células madre provenientes de la médula ósea hasta la circulación periférica antes de la extracción, con fines de recolección de progenitores para TPH.

➤ Prendimiento o arraigo del injerto

Día en que las células madre infundidas forman nuevos componentes celulares sanguíneos. Se define como niveles mínimos de neutrófilos y plaquetas.

Neutrófilos $> 0.5 \times 10^9/l$ por 3 días consecutivos

Plaquetas $> 20 \times 10^9/l$ por tres días consecutivos sin ayuda transfusional.

➤ Plaquetas reticuladas (PR)

Plaqueta joven, inmadura y reticulada que al ser liberada tempranamente por la médula ósea posee ARN en su citoplasma. Se determina mediante la metodología de citometría de flujo, con un citómetro de flujo.

➤ Fracción de plaquetas inmaduras (% FPI)

Parámetro moderno que cuantifica las plaquetas jóvenes y por tanto reticuladas en sangre periférica, determinada mediante la metodología de citometría de flujo con un analizador hematológico.

➤ Conteo absoluto de neutrófilos (CAN)

Parámetro hematológico que determina el número total de neutrófilos perteneciente al recuento de glóbulos blancos totales que se tiene en la sangre.

➤ **Conteo de plaquetas (PQ)**

Parámetro hematológico que determina el número total de plaquetas que se tiene en la sangre.

➤ **Parámetro hematológico**

Variables que hacen referencia a la evaluación de una muestra de sangre, siendo la variación de sus valores la que da lugar a los distintos problemas relacionados a la hematología

➤ **Analizador hematológico**

Robot de un laboratorio clínico diseñado para medir diferentes características, asociados a parámetros con valores definidos, de muestras sanguíneas, con una asistencia mínima humana.

1.4.3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

Aumento del valor del % FPI en un tiempo menor a 15 días en comparación con el CAN Y PQ, siendo considerado por tal razón, un predictor temprano de respuesta medular.

CAPÍTULO II

MÉTODOS

CAPÍTULO II

MÉTODOS

2.1. DISEÑO METODOLÓGICO:

2.1.1. TIPO DE ESTUDIO

La investigación es de tipo cualitativo puesto que su principal objetivo es dar a conocer la utilidad del parámetro hematológico en estudio, a su vez es correlacional pues se tiene que comparar y relacionar los valores resultantes del parámetro en estudio en un mismo tiempo con otros dos parámetros hematológicos que se usan como predictores de prendimiento de injerto tras TPH.

2.1.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio no experimental, analítico-observacional. No se realizó alguna clase de intervención con el paciente. Se recogió datos del analizador hematológico en una ficha de recolección de datos y se revisó las historias clínicas de los pacientes mientras estaban en el servicio de trasplante en el periodo de agosto 2018 a mayo 2019, por ello lo consideramos como estudio de tipo prospectivo.

2.1.3. POBLACIÓN

Pacientes con enfermedades onco-hematológicas sometidos a TPH atendidos en el Servicio de protección al paciente neutropénico- SEPIN/TAMO del INEN.

2.1.4. MUESTRA Y MUESTREO

Pacientes con enfermedades onco-hematológicas sometidos a TPH atendidos en el Servicio de protección al paciente neutropénico- SEPIN/TAMO del INEN, periodo de agosto 2018 a mayo 2019.

El muestreo se realizó acorde a la fórmula de estimación de tamaño muestral:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot q \cdot N}{NE^2 + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

Z=Nivel de confianza
 N=Población-Censo
 p= Probabilidad a favor
 q= Probabilidad en contra
 e= error de estimación
 n= Tamaño de la muestra

Para que la investigación sea estadísticamente significada se ha tomado en cuenta la población anual de pacientes trasplantados en el Servicio de protección al paciente neutropénico-SEPIN/TAMO, del INEN, que corresponde al promedio de procedimientos realizados, siendo 66*, además de un nivel de confianza de 95%, que corresponde a un Z de 1,96 un error de estimación del 5% que es E el cual corresponde a 0,05, además se tomó en cuenta las probabilidades a favor y en contra que corresponden a p quien tiene el valor de 0,5 y q es (1-p) también 0,5; originando un tamaño muestral de 56 pacientes sometidos a TPH, los cuales se analizaron de manera prospectiva entre los periodos de agosto 2018 y mayo 2019.

2.1.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con enfermedades onco-hematológicas.
- Pacientes trasplantados con progenitores hematopoyéticos de tipo autólogo.
- Pacientes pertenecientes a la unidad de trasplante de INEN.

2.1.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes trasplantados con progenitores hematopoyéticos de tipo alogénico.
- Pacientes que durante el trasplante manifiesten signos y síntomas de infección.
- Pacientes que durante el trasplante manifiesten signos y síntomas de daño cardiovascular.

2.1.5. VARIABLES

2.1.5.1. VARIABLE DEPENDIENTE

Utilidad de la Fracción de plaquetas inmaduras (% FPI)

2.1.5.2. VARIABLE INDEPENDIENTE

Eficacia del trasplante de progenitores hematopoyéticos.

2.1.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Inicialmente se pidió autorización al Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas para realizar la investigación en las instalaciones del servicio de Hematología y servicio de SEPIN/TAMO, mediante el formato correspondiente (Anexo 1) y se recibió la respuesta de aceptación mediante la CARTA N° 073 – 2018-CRP-DI-DICON/INEN (Anexo 2).

Se realizó una ficha de recolección de datos de historias clínicas (Anexo 3), donde se registró los datos personales del paciente, a la vez los datos de la fecha de ingreso al servicio de trasplante, día 0 (infusión de células progenitoras) y la fecha de alta, para analizar el % FPI en función del tiempo.

Paralelo a ello se recolectó del analizador hematológico Sysmex XN 2000, los datos del % FPI, % FRI, CAN Y PQ, en una ficha de recolección de datos de parámetros hematológicos (Anexo 4), estableciendo la eficacia del parámetro de acuerdo al tiempo de respuesta en comparación con el CAN Y PQ.

Se obtuvo los rangos de normalidad del % FPI del analizador hematológico Sysmex XN 2000, el cual estima un valor de referencia de 1-7 %, para determinar los rangos de referencia de la población sana en la institución se tomó los datos de % FPI de los donantes de sangre de INEN, se adaptó según la norma del CLSI (Anexo 5) y se obtuvo rangos de referencia de 0-9%, el cual utilizamos para el análisis estadístico.

Para que el estudio sea fidedigno antes de proceder con la recolección de datos se verificó el esquema de calidad interno y externo del analizador hematológico Sysmex XN 2000, mostrándose a continuación:

Interno: Se realiza un control interno de forma diaria con controles (alto, medio y bajo), con la marca e-Check, asimismo los datos son comparados en un programa mensual de comparación interlaboratorios (Insight)

Externo: Los analizadores participan en programas de Evaluación de la Calidad Externa (EQA, por sus siglas en inglés) en el esquema RIQAS (Randox International Quality Assessment Scheme) acreditada por la norma ISO 17043:2010, este control externo vela por el cumplimiento de la ISO 15189:2012, tras el envío de muestras ciegas, y posterior evaluación de los resultados obtenidos.

2.1.7. PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se creó un archivo de Microsoft Excel 2010, donde se realizó el llenado de los datos obtenidos procedentes de la ficha de recolección de datos.

El análisis estadístico de la data se llevó a cabo en el programa estadístico STATA v14 y Medcalc v13. Se procedió a obtener la normalidad de los datos, debido a que todas las variables presentaron normalidad, se separaron las variables de acuerdo a su denominación: categóricas (cualitativas) o numéricas (cuantitativas). Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentaje mientras, las variables cuantitativas se reportaron en promedio \pm desviación estándar.

Para establecer la asociación entre variables, se realizó un análisis bivariado, primero se promedió los parámetros CAN, PQ, % FPI y % FRI en relación al tiempo, posterior a ello se realizó la prueba de correlación de Spearman, para evaluar la significancia estadística.

Se realizó gráficas de Kaplan Meier para observar como fue el comportamiento de los diferentes marcadores y el tiempo en que se realizó el arraigo de plaquetas y neutrófilos.

Para determinar el intervalo de referencia del % FPI se utilizó el *Método robusto* de la guía de CLSI C28 A3 “Definición, establecimiento y verificación de intervalos de referencia en el laboratorio clínico”, el método elegido fue debido al tamaño de muestra menor a 120. (Anexo 5)

2.1.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se utilizó los datos del hemograma obtenidos de la plataforma del analizador hematológico Sysmex XN 2000 del Laboratorio de Hematología de INEN; al no haber intervención directa con el paciente, no se realizó un consentimiento informado.

Se realizó una solicitud de autorización para ejecutar la investigación en INEN, como se detalló en el punto 2.1.6.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

CAPÍTULO III

RESULTADOS

El total de pacientes incluidos en la investigación (56 casos), fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos de tipo autólogo, durante el periodo de septiembre del 2018 hasta mayo del 2019; atendidos en el Servicio de protección al paciente neutropénico – TAMO, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Los resultados fueron recolectados hasta la orden de alta del servicio de trasplante. Los pacientes evaluados recibieron apoyo transfusional de plaquetas durante la fase de trombocitopenia.

3.1 Análisis demográfico de los casos

Las características generales de la muestra estudiada se presentan en la tabla 5. Siendo según el sexo, 55.4 % mujeres y 44.6 % varones, además se halló que 85.7 % fueron mayores de 18 años. Las neoplasias hematológicas más frecuentes correspondieron al Linfoma no Hodgkin con 33.9 % (19 casos) que comprende a diferentes entidades entre ellas (linfoma del manto, folicular entre otras) y mieloma múltiple con 32.1 % (18 casos).

TABLA 5. DATOS DEMOGRÁFICOS		
SEXO		
• Masculino		31 (55.4 %)
• Femenino		25 (44.6 %)
EDAD		
• < 18		8 (14.3 %)
• > 18		48 (85.7 %)
NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS		
• Leucemia mieloide aguda		5 (8.9 %)
• Leucemia linfática aguda		7 (12.5 %)
• Leucemia crónica mixta		1 (1.8 %)
• Linfoma de Hodgkin		4 (7.1 %)
• Linfoma no Hodgkin		19 (33.9 %)
• Mieloma múltiple		18 (32.1 %)
• Neuroblastoma		2 (3.6 %)
TOTAL		56 (100 %)

3.2. Verificación de los Intervalos de Referencia normal para FPI y FRI

Se evaluó a 40 donantes de sangre aparentemente sanos, para verificar los intervalos de referencia normal, asignados en el manual del fabricante (Sysmex XN 2000).

Se realizó un test de distribución normal de los datos para hallar los valores de la media y de sus valores inferiores y superiores para % FPI y % FRI.

Se decidió utilizar para % FPI dos puntos de corte, el valor inferior de la media $\geq 2\%$ y el valor de la media $\geq 3.3\%$, puesto que esos valores fueron correspondientes a los resultados del arraigo por PQ. Asimismo para % FRI se utilizó dos puntos de corte, el valor inferior de la media $\geq 2.5\%$ y la media $\geq 5.5\%$, estos valores fueron correspondientes a los resultados del arraigo por CAN.

3.3 Análisis para establecer el día arraigo pos trasplante

En la Tabla 6 se informa el día (expresado como mediana) del arraigo según las concentraciones de los parámetros evaluados. La mediana en días de arraigo para CAN fue de 11 y de PQ fue 7. En la misma tabla se muestra la mediana del día de arraigo para FPI $\geq 2\%$ siendo 10 y para FPI $\geq 3.3\%$, 14. Los resultados de arraigo para FPI demuestran haber sido mayores (en días) en relación a los días de arraigo según PQ. Asimismo la mediana del día de arraigo para FPI $\geq 2\%$ fue menor a CAN por un día, mientras FPI $\geq 3.3\%$ demostró demorar más días.

En relación a FRI $\geq 2.5\%$ la mediana en días de arraigo fue de 11 y para FRI $\geq 5.5\%$ fue 12, resultando mayores en relación a los días de arraigo según CAN. Sin embargo, FRI $\geq 2.5\%$ obtuvo arraigo al mismo tiempo en días que CAN y éste solo fue mayor a

TABLA 6. DÍA DEL ARRAIGO DE INJERTO SEGÚN PARÁMETROS		
Factor	Mediana	Intervalo de confianza
Conteo absoluto neutrófilos	11.0	10 a 12
Plaquetas	7.0	7 a 13
FPI $\geq 2\%$	10.0	6 a 12
FPI $\geq 3.3\%$	14.0	13 - *
FRI $\geq 2.5\%$	11.0	10 - *
FRI $\geq 5.5\%$	12.0	11 - *
Total	11.0	11 a 12

FRI $\geq 5.5\%$ por un día.

El intervalo de confianza al 95 % para cada valor estimado se presenta en días, en algunos parámetros como $FPI \geq 3.3 \%$, $FRI \geq 2.5 \%$ y $FRI \geq 5.5 \%$, el intervalo mostró un sólo límite, pues los días evaluados no fueron suficientes.

El análisis evidencia que según la mediana en días, el incremento de FPI fue a los 10 y 14 días para los valores estimados, sin embargo el incremento para CAN y PQ fue a los 11 y 7 días respectivamente, desestimando la eficacia del parámetro % FPI de incrementar antes que ambos parámetros.

En la tabla 7 se muestran las medianas correspondientes a las concentraciones de los parámetros estudiados al día del arraigo de injerto; con intervalos de confianza al 95%.

TABLA 7. CONCENTRACIÓN DE LOS PARÁMETROS EN EL DÍA DEL ARRAIGO		
Factor	Mediana	95% Intervalo de confianza
Conteo absoluto neutrófilos ($10^3/\text{ul}$)	3.3	3.0 - 3.6
Plaquetas ($10^3/\text{ul}$)	15.5	12.0 - 20.8
FPI $\geq 2 \%$	3.4	2.5 - 4.8
FPI $\geq 3.3 \%$	3.7	2.3 - 4.4
FRI $\geq 2.5 \%$	4.4	4.0 - 5.1
FRI $\geq 5.5 \%$	19.4	17.7 - 24.1
FPI, fracción de plaquetas inmaduras; FRI, fracción de reticulocitos inmaduros. Datos expresados en mediana (rango intercuartilo)		

3.4 Correlación entre el día de arraigo por PQ y % FPI

La figura 1 grafica las medianas de % FPI y PQ en función del tiempo pos TPH, se evidencia que las PQ en función del tiempo tienen una correlación negativa ligeramente marcada y un $p = 0.3$ ($p < 0,05$) que indica que no es significativamente estadístico. Por cuanto, las variables no tienen una relación directa. El % FPI en función del tiempo tiene una correlación fuerte de 0.72 y presenta significancia estadística al evidenciar un $p < 0.05$, esto indicaría que existe una relación con el tiempo.

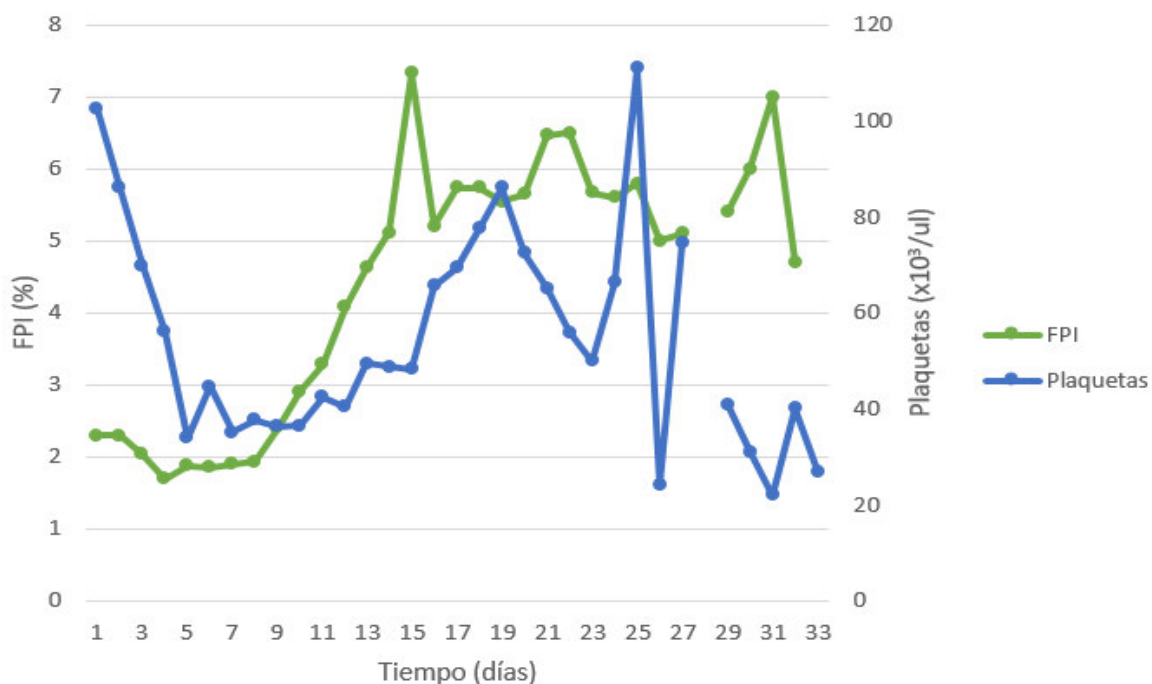


Figura 1: Mediana de la fracción de plaquetas inmaduras vs. Mediana de conteo de plaquetas de los pacientes pos trasplante de progenitores hematopoyéticos.

3.5. Correlación entre el día de arraigo por CAN y % FRI

La figura 2 grafica las medianas de % FRI y CAN en función del tiempo pos TPH. El CAN en función del tiempo presenta correlación positiva de 0.34 y presenta significancia estadística con $p < 0.05$, esto indica una relación directa entre las variables. Asimismo el % FRI en función del tiempo también presenta una correlación fuerte de 0.72 $p < 0.05$ indicando significancia estadística y relación directa semejante a lo informado en CAN.

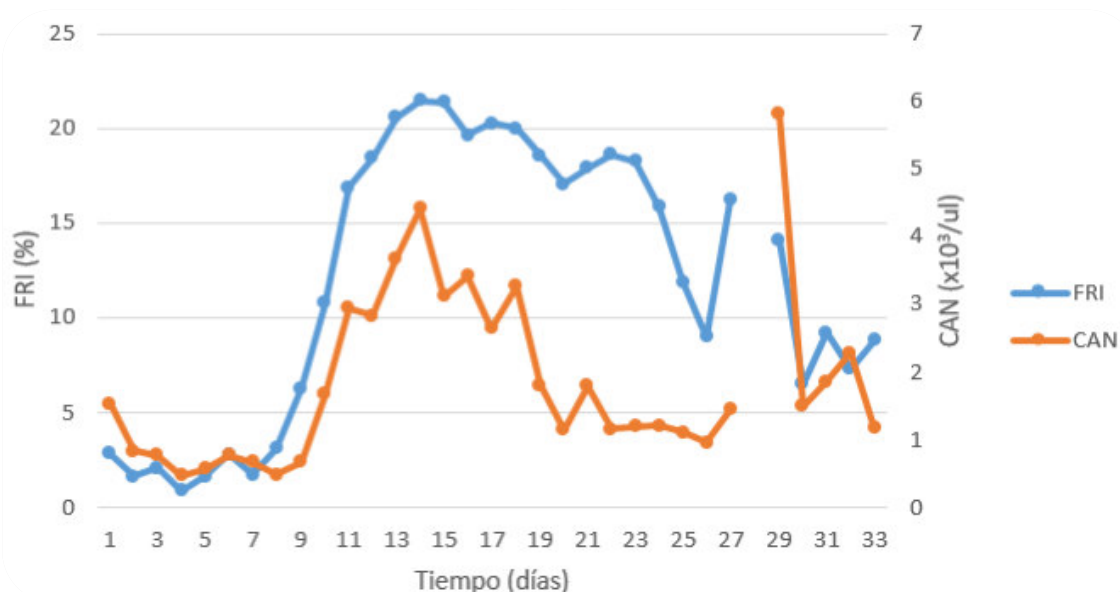


Figura 2: Mediana de la fracción de reticulocitos inmaduros vs. Mediana de conteo absoluto de neutrófilos de los pacientes pos trasplante de progenitores

Para ambas figuras 1 y 2 hay un punto en blanco al día de muestreo 28, esto se debe a un dato perdido por dificultad de accesibilidad al software del analizador hematológico (Sysmex XN, 2000).

3.6 Análisis comparativo de los parámetros por paciente

Las figuras 3A y 3B, muestran la probabilidad de arraigo en días, de 02 pacientes diferentes pos TPH. Estos pacientes fueron seleccionados pues permitieron la evaluación durante todo el periodo de seguimiento, según los parámetros evaluados.

Para CAN alcanzó el arraigo en el día 7 y 10, respectivamente; en PQ fue en el día 7 para ambas figuras. FPI $\geq 2\%$ en el día 3 y 6, FPI $\geq 3.3\%$ fue en el día 12 y 12, FRI $\geq 5.5\%$ fue en el día 10 y 11, respectivamente para cada figura.

Se puede observar que en los dos casos descritos la eficacia de la % FPI con respecto al aumento de los parámetros CAN y PQ. El incremento se evidencio primero con FPI $\geq 2\%$.

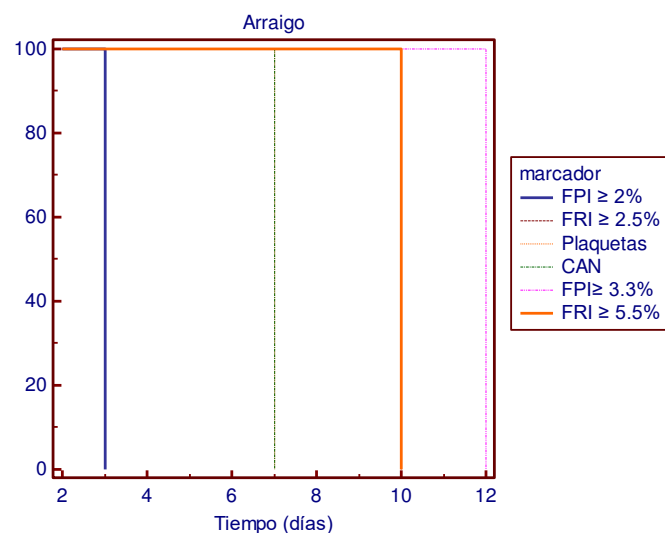
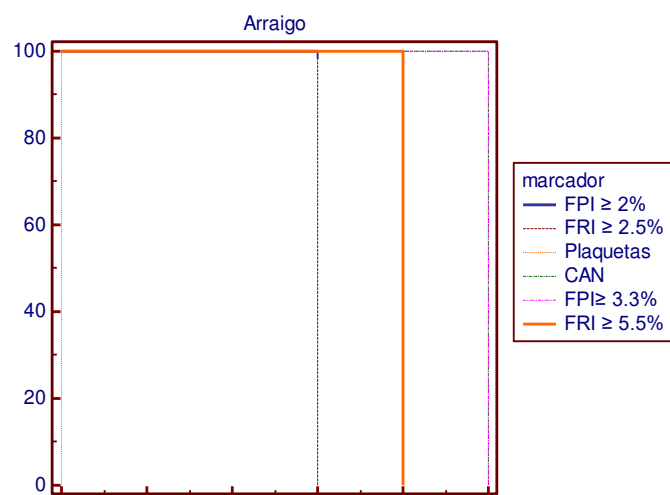


Figura 3A: Probabilidad de arraigo en días de paciente pos TPH para cada parámetro.



Para el análisis del % FPI con sus dos puntos de corte en los 56 pacientes evaluados, se presenta la figura 4, donde se muestra la probabilidad de arraigo en días pos TPH.

Cuando el $FPI \geq 2\%$, el 83.9 % de pacientes alcanzó el arraigo (47/56 casos), mientras con $FPI \geq 3.3\%$, sólo alcanzó el 76.8 % de casos (43/56).

Se observa que 3 de 56 pacientes nunca alcanzaron el injerto de neutrófilos y 12 de 56 pacientes no alcanzaron el injerto de plaquetas; en la figura se evidencia con guiones verticales.

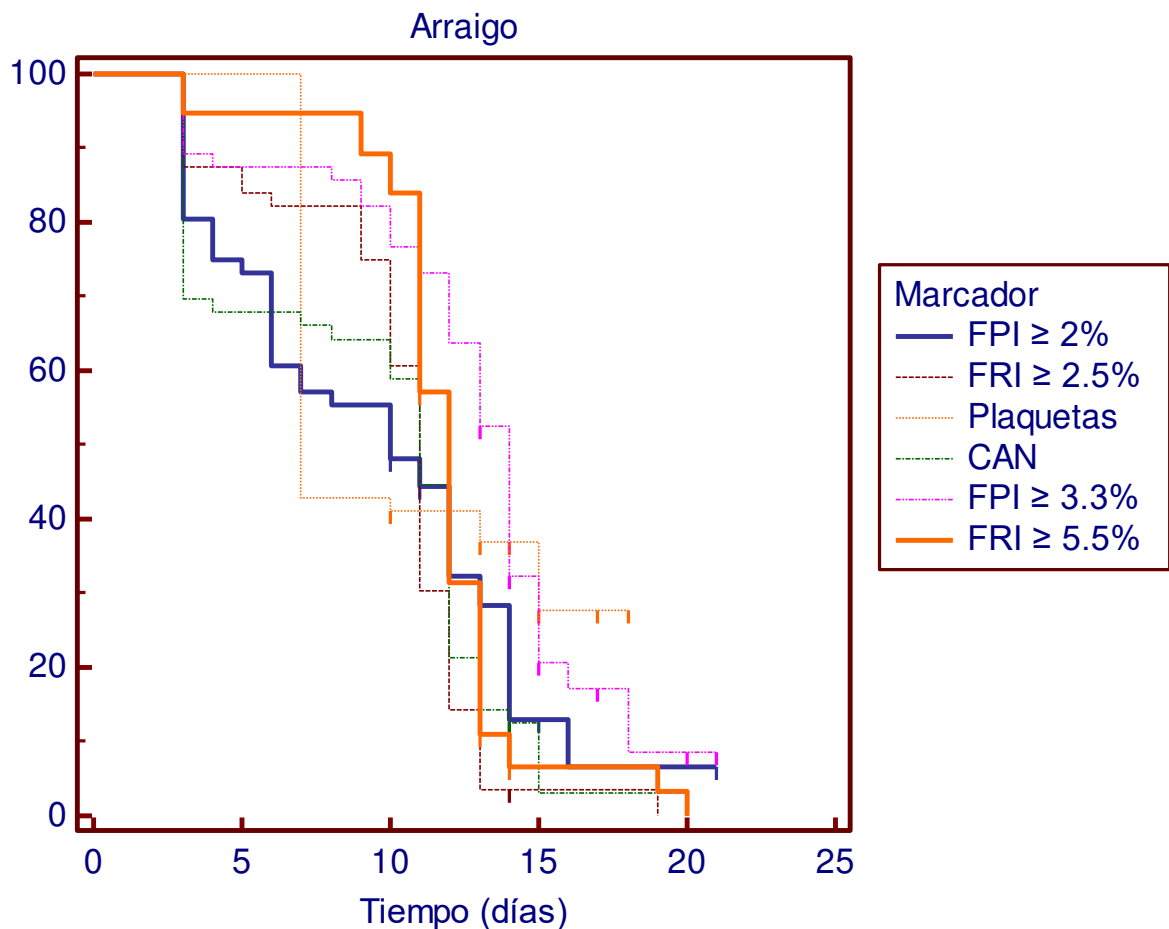


Figura 4: Probabilidad de arraigo en días en pacientes pos TPH (56) por cada parámetro evaluado. $p < 0.05$: diferencia de tiempos por cada parámetro es estadísticamente significativo en relación al arraigo. FPI: fracción de plaquetas inmaduras; FRI: fracción de reticulocitos inmaduros; CAN: conteo absoluto de

3.7. Eficacia del % FPI y % FRI frente a PQ y CAN

En 17 de 56 casos (30.4 %) el arraigo por CAN se halló al mismo día del punto de corte (después de 3 días consecutivos, $CAN > 0.5 \times 10^3/\mu l$), mientras al día 12, el arraigo fue en 13 de 25 casos (52 %), todo se observa en la tabla 8. Asimismo se realizó la comparación de casos entre $CAN > 0.5 \times 10^3/\mu l$ y FRI ($\geq 2.5\%$ y $\geq 5.5\%$) que alcanzaron arraigo al día 10, hallándose en 22 casos con $FRI \geq 2.5\%$ frente a 23 casos con CAN. Esto demuestra que ambos parámetros resultan útiles en la determinación de arraigo pos trasplante; asimismo los resultados hallados para $FRI \geq 5.5\%$ y CAN fueron 13 y 23 casos respectivamente, evidenciándose diferencias en relación al número de días.

TABLA 8. TOTAL DE ARRAIGO DE CAN Y FRI								
CAN $> 0.5 \times 10^3/\mu l$			FRI $\geq 2.5\%$			FRI $\geq 5.5\%$		
Tiempo de muestreo (días)	N° total casos	N° casos con arraigo	Tiempo de muestreo (días)	N° total casos	N° casos con arraigo	Tiempo de muestreo (días)	N° total casos	N° casos con arraigo
3	56	17	3	56	17	3	56	6
4	39	1	4	39	1	4	50	1
7	38	1	7	38	1	8	49	1
8	37	1	8	37	1	9	48	2
10	36	3	10	36	2	10	46	3
11	33	8	11	33	8	11	43	2
12	25	13	12	25	13	12	39	5
13	12	4	13	12	4	13	34	6
14	8	1	14	8	1	14	26	10
15	4	3	15	4	3	15	11	4
20	1	1	20	1	1	16	6	1
						17	5	0
						18	4	2
						20	2	0
						21	1	0

CAN: conteo absoluto de neutrófilos; FRI: fracción de reticulocitos inmaduros.

Finalmente, el mayor número de casos de arraigo en un número menor de días, se evidenció por CAN antes que % FRI, esto indica una relación parcial entre las variables, con eficacia limitada por parte del % FRI.

En la tabla 9, se observa el arraigo por PQ en 32/56 casos (57.1 %) al mismo día del punto de corte (después de 7 días consecutivos, $PQ > 20 \times 10^3/\text{ul}$). Se realizó la comparación entre $PQ > 20 \times 10^3/\text{ul}$ y $FPI (\geq 2\% \text{ y } \geq 3.3\%)$ que alcanzaron el arraigo al día 10, hallándose en 29 casos con $FPI \geq 2\%$ frente a 33 casos con $PQ > 20 \times 10^3/\text{ul}$, indicando que PQ resulta más útil en la evaluación de la eficacia para determinar arraigo frente al % FPI; por otro lado, los resultados frente a $FPI \geq 3.3\%$ y PQ fueron 13 y 33 respectivamente, reproduciendo el hallazgo ya descrito.

TABLA 9. TOTAL DE ARRAIGO DE PQ y FPI								
PQ > 20 x 10 ³ /ul			FPI ≥ 2 %			FPI ≥ 3.3 %		
Tiempo de muestreo (días)	N° total casos	N° casos con arraigo	Tiempo de muestreo (días)	N° total casos	N° casos con arraigo	Tiempo de muestreo (días)	N° total casos	N° casos con arraigo
7	56	32	3	56	11	3	56	6
10	24	1	4	45	3	4	50	1
12	22	0	5	42	1	8	49	1
13	20	10	6	41	7	9	48	2
14	9	0	7	34	2	10	46	3
15	4	1	8	32	1	11	43	2
17	2	0	10	31	4	12	39	5
18	1	0	11	26	2	13	34	6
			12	22	6	14	26	10
			13	16	2	15	11	4
			14	13	7	16	6	1
			15	3	0	17	5	0
			16	2	1	18	4	2
			21	1	0	20	2	0
						21	1	0

PQ: plaquetas; FPI: fracción de plaquetas inmaduras.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

La recuperación hematopoyética pos TPH inicia cuando los conteos absolutos de neutrófilos y conteo de plaquetas comienzan a aumentar⁴⁰. La demora en el aumento de estos (arraigo) puede sugerir la toma de medidas terapéuticas, como la transfusión de plaquetas y de factor estimulante de colonias de tipo granulocítico (G-CSF)⁴¹. Según las investigaciones revisadas para el análisis de este estudio la % FPI y la % FRI pueden facilitar el proceso de análisis de arraigo al estimar evidencia temprana de injerto de progenitores hematopoyéticos^{42, 43}.

La reconstitución hematopoyética se definió, para los neutrófilos, tres días consecutivos de un CAN $> 0.5 \times 10^3/\text{ul}$, para plaquetas siete días consecutivos con un valor $> 20 \times 10^3/\text{ul}$, el arraigo de neutrófilos por % FRI fue definido tres días consecutivos $\geq 2.5 \%$, (límite inferior del intervalo de referencia, mediana en muestra de donantes sanos de sangre, Banco de sangre INEN) y tres días consecutivos $\geq 5.5 \%$ (la mediana a partir del intervalo normal descrito). El arraigo de plaquetas por % FPI se definió en 3 valores consecutivos $\geq 2 \%$ y $\geq 3.3 \%$ que corresponde al límite inferior de intervalo de referencia y su mediana respectivamente (muestra de donantes de sangre sanos, Banco de sangre INEN. Otros estudios realizados emplearon puntos de corte diferentes para arraigo de plaquetas por % FPI, como $> 3 \%$ ⁴³, $> 5.8 \%$ ⁴⁴ o $> 10 \%$ ³⁹, ante ello nuestra investigación evaluó su punto de corte de acuerdo al contexto de la muestra, realizando en simultáneo el análisis y comparación con dos criterios para las variables en estudio (% FRI y % FPI).

En cada paciente, los resultados fueron recolectados hasta la orden de alta del servicio de trasplante. Los pacientes evaluados recibieron apoyo transfusional de plaquetas durante la fase de trombocitopenia, y en algunos el seguimiento no se completó por alta del servicio de trasplante al presentar recuperación hematopoyética temprana. Resultados como % FPI $> 3.3 \%$ no se registraron por falta de días de seguimiento (46 de 56 casos).

Dentro de los resultados, se presentó el día del arraigo (expresado como mediana) para cada parámetro. Para PQ el arraigo fue al día 7 y para el $FPI \geq 2\%$ y $\geq 3.3\%$ fueron los días 10 y 14 respectivamente. Estos resultados desestimaron la hipótesis, que planteaba que el FPI incrementa su valor antes que PQ, sin embargo se demuestra el aumento de FPI en un tiempo menor a 15 días. La explicación a estos hallazgos se fundamenta en el requerimiento de soporte transfusional del 100 %, principalmente al hemocomponente plaquetas, que permitió que las concentraciones del parámetro aumenten en un tiempo menor; siendo además otro efecto la disminución del porcentaje de FPI que conllevó a que nuestros resultados fueran fluctuantes. Esta situación también fue mencionada, por Briggs y col. en su estudio⁴¹, concluyendo su investigación que indirectamente que los valores de FPI se diluye por las transfusiones plaquetarias.

El seguimiento de % FPI durante el periodo pos TPH mostró valores en caída (figura 1), corroborándose los resultados en otras tablas, la interpretación de este parámetro como predictor de recuperación plaquetaria, fue complejo, posiblemente por las transfusiones de plaquetas como se señaló anteriormente. No se evidenció picos altos de % FPI, pues los criterios de exclusión evitaron los casos con síntomas de infección (sepsis) que aumenta significativamente sus valores según lo menciona Barsam y col.⁴⁴.

Complementariamente, como en el estudio de Morkis y col, se pretendió evaluar otro parámetro en relación al arraigo pos trasplante como FRI, pues comparten el aumento del ARN en sus contenidos característica semejante al FPI. Durante la investigación se halló el día de arraigo para $FRI \geq 2.5\%$ y $FRI \geq 5.5\%$, ambos expresados como mediana, fueron al día 11 y 12 respectivamente, muy semejantes al día de arraigo por CAN (día 11). Evidenciándose la potencial utilidad del FRI como predictor de arraigo de injerto, sin embargo requiere un estudio de forma independiente para comparar nuestros resultados.

En el monitoreo de % FRI pos TPH, se observó incremento muy semejante a CAN, no presentó fluctuaciones como % FPI, evidenciándose además una correlación positiva en función del tiempo. ($p < 0.005$).

En comparación con el estudio de Park y col. y el nuestro, Park concluye que % FPI predice el arraigo por plaquetas en 68.2 % casos y para % FRI, 88.6%⁴⁵; en cambio en

nuestro estudio se evidenció todo lo contrario; siendo al día 7, 32 (57 %) casos de arraigo por $PQ > 20 \times 10^3/\text{ul}$, mientras para $\% \text{ FPI} \geq 2 \%$ sólo fueron 14 (25 %) casos. Esto debido al criterio de exclusión de Park y col. de no considerar casos con soporte transfusional de plaquetas. Del mismo modo, el arraigo para neutrófilos por $\% \text{ FRI}$ fue anticipado por CAN, al día 10 se hallaron 23 casos de arraigo por $\text{CAN} > 0.5 \times 10^3/\text{ul}$, mientras para $\% \text{ FRI} \geq 2.5 \%$ hubieron 22 casos. Estos resultados son más semejantes respecto al $\% \text{ FPI}$.

En contraste, los estudios Meintker y col. mencionan que $\% \text{ FPI}$ no es un predictor de recuperación de plaquetas en pacientes con quimioterapia intensiva o pos TPH. Demostraron que la elevación de $\% \text{ FPI}$ fue después del inicio de la quimioterapia o TPH, sin embargo después de la primera trasfusión de plaquetas disminuyó significativamente y volvió a sus niveles elevados con un intervalo de tiempo creciente desde la última transfusión. Ello permite evidenciar nuevamente que las fluctuaciones de $\% \text{ FPI}$ corresponden al soporte transfusional dado. Además indica que solo una minoría de pacientes presentó un pico ligeramente elevado de $\% \text{ FPI}$ en comparación a las plaquetas, el arraigo por $\% \text{ FPI}$, fue dos días antes que PQ; siendo la correlación baja como predictor de arraigo (0.57; p no significativo).

Nuestros resultados demuestran que el valor de $\% \text{ FPI}$ como predictor de arraigo de progenitores hematopoyéticos después del TPH no son de utilidad clínica individualmente. Sin embargo es útil cuando se complementa con los parámetros convencionales (CAN y PQ). De forma semejante, a pesar que $\% \text{ FRI}$ presentó valores más consistentes y mejor correlación con CAN, en nuestro estudio no fueron suficientes para considerar que sea un predictor de arraigo pos TPH.

Adicional a ello, se planteó realizar una correlación entre los valores del $\% \text{ FPI}$ y los días de internamiento de los pacientes en el servicio de trasplante, sin embargo ello fue una limitación para la investigación puesto que el número de días de seguimiento realizado no nos permitió evaluar el parámetro del $\% \text{ FPI}$ en todos los casos, los pacientes fueron dados de alta cuando se evidenciaba respuesta medular temprana con CAN o cuando el soporte transfusional evidenciaba aumento de PQ, no permitiendo de esa manera terminar el seguimiento de los valores de los parámetros de estudio.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

El parámetro hematológico % FPI ha sido estudiado en diversos contextos, principalmente como predictor de trombopoyesis, por ello la presente investigación se centró en determinar la utilidad de la % FPI en la evaluación de la eficacia pos TPH.

La hipótesis principal, de acuerdo a la bibliografía anteriormente planteada, sugirió que la % FPI sería un predictor de respuesta medular, puesto que al compararlo con los parámetros que definen recuperación hematopoyética (CAN y PQ), este aumentaría su valor en un tiempo menor demostrando la utilidad como parámetro de eficacia tras respuesta medular; se concluyó que % FPI no aumentó su concentración ($\% \text{ FPI} \geq 2 \%$, al día 10 y $\geq 3.3 \%$ al día 14) en un tiempo menor a CAN y PQ (11 y 7 días respectivamente), por lo tanto no cumplió con la hipótesis enunciada.

Adicionalmente a % FPI, se evaluó al parámetro % FRI frente a CAN, para demostrar su utilidad como predictor de respuesta medular, sin embargo el arraigo para CAN resultó siendo un día antes que $\text{FRI} \geq 5.5 \%$; por cuanto se concluye que %FRI no es eficaz para predecir arraigo.

En resumen, se concluye que el parámetro % FPI y % FRI no fueron útiles para predecir la recuperación de respuesta medular, la evaluación de su eficacia por los días de arraigo, tampoco lo respaldan, la variación interindividual entre el tiempo de aumento de la % FPI y % FRI y la recuperación de plaquetas y neutrófilos es considerable, por lo tanto el uso de estos parámetros para predecir individualmente la recuperación hematopoyética no tiene significancia clínica.

5.2. RECOMENDACIONES

El TPH se ha convertido en una práctica necesaria para diversas enfermedades oncológicas y la eficacia de este, en una necesidad tanto médica como del paciente. Esta investigación ha dado a conocer el comportamiento de % FPI como parámetro predictivo en la evaluación de la eficacia de un TPH, ante lo descrito se recomienda:

- Continuar empleando los parámetros que definen recuperación temprana de respuesta medular como el CAN y PQ y utilizar los parámetros de estudio de forma complementaria.
- Implementar nuevas investigaciones que contemplen al valor absoluto de la fracción de plaquetas inmaduras (A-FPI), según estudios de Sakuragi y col.⁴⁶, más específico que % FPI.
- Desarrollar metodología para disminuir interferencias entre transfusión plaquetaria y % FPI en pacientes pos TPH.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Meintker L; Fritsch J; Ringwald J; Krause S. Immature platelets do not reliably predict platelet recovery in patients with intensive chemotherapy or stem cell transplantation. *Vox Sanguinis* 1 12, 132-139. 2017.
2. Rifón J. Trasplante de progenitores hemopoyéticos. *An. Sist. Sanit. Navar*, 29 (Supl. 2): 137-152. 2006
3. European group for blood and marrow transplantation- Nurses Group, Movilización y aféresis de las células madre hematopoyéticas, Guía práctica para el personal de enfermería y otros profesionales de la atención sanitaria relacionados. Cap. 1. 2015
4. Fagundo J; Dorticós E. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Instituto de Hematología e Inmunología: pasado, presente y futuro. *Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter*. 2017.
5. Lee Y; Jeon K; Kim M; Lee E; Lee J; Kim H. Fracción de plaquetas inmaduras: un marcador útil para identificar la causa de la trombocitopenia y predecir la recuperación plaquetaria. *Blood* 132:128. 2018.
6. Ko Y, Hur M, Kim H, Choi SG, Moon H, Yun Y. Reference interval for immature platelet fraction on Sysmex XN hematology analyzer: a comparison study with Sysmex XE-2100. *Clin Chem Lab Med*. Jun; 53(7). 2015
7. Michur H; Maslanka K; Szczepinski, A; Marianska B. Reticulated platelets as a marker of platelet recovery after allogeneic stem cell transplantation. *International journal of laboratory hematology*. 1-7. 2007.
8. Crespo S. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. Trabajo de fin de grado de enfermería. Escuela universitaria de enfermería "Casa de Salud Valdecilla". 2016.
9. López J. George Mathé, pionero de los trasplantes. Pag. Web. www.Inforfarmacia.com. 2010.
10. Duarte M. Trasplante autólogo de médula ósea. *Acta médica colombiana*. Vol 37, Núm. 4. 2012.
11. Sánchez A. Estudio de eficacia y seguridad del lavado de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica criopreservados mediante un sistema cerrado y automatizado, para trasplante autólogo. Universidad de Murcia. 2013.

12. Salaverry O. Historia de la medicina peruana en el siglo XX, pag92 483. 2000.
13. Fauci A, Longo D, L. Kasper D, Braunwald E, Jamenson L, Loscalzo J L Hauser Stephen. Harrison. Hematología y oncología. Mexico D. F. McGraw-Hill; 2013.
14. Dorticós E., Pavón V., Cortina L., (2004) Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.
15. Arroyo J.L. Bases del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; 2015-2016.
16. Asociación para la donación de médula ósea en Extremadura. La donación de médula ósea y sangre de cordón umbilical.
17. Alfaro J, González N. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos. Rev Hosp Clin Univ Chile; 19; 5 - 14. 2008
18. Sociedad argentina de hematología. Leucemias agudas. Guías de diagnóstico y tratamiento. pág. 363. 2017
19. Sociedad argentina de hematología. Leucemias agudas. Guías de diagnóstico y tratamiento. pág. 329. 2017
20. Sociedad argentina de hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Síndrome mielodisplásicos. 2017.
21. Sociedad argentina de hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Leucemia mieloide crónica. 2017.
22. Sociedad argentina de hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Policitemia vera. 2017.
23. Sociedad argentina de hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Leucemia linfática crónica. 2017.
24. Sociedad argentina de hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Mieloma múltiple. 2017.
25. Fundación Josep Carreras. Tipos de enfermedades hematológicas. 2016.
26. Champlin, R; Schmitz, N; Horowitz, M; Chapuis, B; Chopra, R; Cornelissen, J; Gale, R; Goldman, J; Loberiza, F.Jr; Hertenstein, B; Klein, J; Montserrat, E; Zhang, M; Ringden, O; Tomany, S; Rowlings, P; Van Hoef, M; Gratwohl. Blood stem cell compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. Blood. 95; 3702-3709. 2000

27. Molina F; Sánchez-García F; Torres A; Álvarez M; Serrano F; Casaño F; Gómez P; Martínez F; Rodríguez A; Martín C. Reticulocyte maturation parameters are reliable early predictors of hematopoietic engraftment after allogeneic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*. 13; 172-182. 2007.
28. Shan E; Khan R; Nadir A; Khan A; Haroon M; Ammara A. Immature Reticulocyte Fraction and Absolute Neutrophil Count as Predictor of Hemopoietic Recovery in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia on Remission Induction Chemotherapy. *Turk Haematol. Jun*; 33 (2): 131-134. 2016.
29. Ospino B; Ávila L; Sánchez N. Seguimiento del periodo inmediato postautotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Acta Med Colomb*; 37: 172-176. 2012.
30. Rocha C; López JA; Orrego JC; Coll Y; Karduss A; Rosenzweig S; Franco JL. Reconstitución inmune exitosa mediante trasplante de células madre hematopoyéticas en un paciente colombiano afectado con enfermedad granulomatosa crónica. *Biomédica* 36:204- 12. 2016.
31. Jaimovich G; Fernandez N; Requejo A; Brioschi S; Puente D; Bonini N; Saa G; Trentadue J; Drelichman G; Milovic V; Feldman L. Trasplante de Células progenitoras Hematopoyéticas de Donante no relacionado 61 pacientes periodo 2004-2010. *Hematología Vol. 16 N ° 2*: 69-78 Mayo- Agosto, 2012.
32. Medina D, Martínez F, Davalos D, Manzi E, Rosales M. Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de neuroblastoma de alto riesgo en la Fundación Valle de Lili, Cali- Colombia. *Rev. Colombia Cancerol* 21(1): 3-11. 2017.
33. Leon-Rodríguez E. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas un largo camino desde modelos animales hasta constituir un tratamiento estándar humanos. *Revista de Investigación clínica*. Vol. 57. Núm. 2. 2005.
34. Sociedad Argentina de Hematología. Fracción de plaquetas inmaduras (% FPI). *Hematología*. Volumen 21. N° 3; 335-337. Septiembre - Diciembre. 2017.
35. Monteagudo M. Las plaquetas reticuladas medidas por citometría de flujo; un marcador indirecto de actividad trombocitopoyética. Tesis Doctoral Universidad Autónoma de Barcelona. 2003.

36. Meintker L; Haimerl M; Ringwald J; Krause SW; Measurement of immature platelets with Abhott CD-Sapphire and Sysmex XE-5000 in haematology and oncology patients. Clin Chem Lab Med. 2013.
37. Monteagudo M. et al. Relación entre plaquetas reticuladas y número de megacariocitos en pacientes con trombocitopenia Medicina Clinica Volumen 133. Núm 3. 2009.
38. Arellano-Rodrigo E. Papel de las plaquetas reticuladas en la evaluación clínica de la trombocitopoyesis. Medicina Clinica: 133(3): 95-97. 2009.
39. Morkis I; Farias M; Rigoni I; Scotti L; Gregianin J; Daudt M. Assessment of immature platelet fraction and immature reticulocyte fraction as predictors of engraftment after hematopoietic stem cell transplantation. International journal of laboratory hematology. 2015
40. Kaufman R; Djulbegovic B; Gernsheimer T et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 162:205–13. 2015
41. Briggs C; Hart D; Kunka S; Oguni S; Machin SJ. Immature platelet fraction measurement: a future guide to platelet transfusion requirement after haematopoietic stem cell transplantation. Transfus Med 16:101–9. 2016.
42. Yamaoka G; Kubota Y; Nomura T; Inage T; Arai T; Kitanaka A et al. The immature platelet fraction is a useful marker for predicting the timing of platelet recovery in patients with cancer after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. Int J Lab Hematol 32:e208–16. 2010.
43. Gonçalo AP; Barbosa IL; Campilho F; Campos A; Mendes C. Predictive value of immature reticulocyte and platelet fractions in hematopoietic recovery of allograft patients. Transplant Proc 43:241–243. 2011.
44. Barsam SJ, Psaila B, Forestier M, Page LK, Sloane PA, Geyer JT, et al. Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia. Blood 117:5723–32. 2011.
45. Park S; Park C; Kim M et al. Evaluation of parameters obtained from the Sysmex XN-2000 for predicting the recovery of the absolute neutrophil count and platelets after hematopoietic stem cell transplantation. International journal of laboratory hematology. 2015.
46. Sakuragi M; Hayashi S; Maruyama M et al. Immature platelet fraction (IPF) as a predictive value for thrombopoietic recovery after allogeneic stem cell transplantation. Int J Hematol DOI 10.1007/s12185-017-2344-8. 2017.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1

Verificación de proyecto de investigación (no ensayos clínicos) de INEN: solicitud para autorización.



MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DEL COMITÉ REVISOR DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN DEL INEN

ANEXO N°3-B

INSTRUMENTO PARA LA VERIFICACIÓN ADMINISTRATIVA DE LOS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN (NO ENSAYOS CLÍNICOS)

Este listado se incluye con la finalidad de que el Investigador verifique que todos los documentos se encuentran en el Expediente. De esta manera evitará el retraso de la aprobación de su proyecto. Por favor, verifique cada uno de los siguientes puntos antes de enviar su aplicación. De lo contrario la aprobación de su proyecto será retrasada. Incluya una copia de este listado (completo y firmado) en los documentos presentados para la aprobación de su proyecto.

Adjuntar la documentación según el siguiente orden (marcar con una x):

1	Solicitud de revisión de proyectos	
2	Carta de compromiso	
3	Declaración de conflictos de interés del Investigador Principal	
4	Proyecto de Investigación, 01 juego versión impresa y 01 juego en PDF (en español)(según la siguiente estructura: Título, resumen, introducción, planteamiento del problema de investigación, justificación del estudio, marco teórico, objetivos, hipótesis*, metodología, recursos, cronograma, aspectos éticos, referencias bibliográficas (según Vancouver), anexos**) *De acuerdo a la naturaleza del proyecto de investigación ** Instrumentos para recolección de datos u otros según corresponda.	
5	*Consentimiento informado, 01 juego.	
6	Curriculum vitae en caso el investigador no haya enviado previamente su CV o enviar al correo del investigacion@inen.sld.pe	
7	Carta de presentación de la universidad o ficha de registro de proyecto de investigación (Si el investigador principal va a realizar un proyecto de investigación para la obtención de un título profesional o grado académico)	
8	Si es un estudio multicéntrico el investigador principal debe ser del INEN. Si el Investigador principal no es trabajador del INEN y no es un estudio multicéntrico, debe tener un investigador asociado del INEN perteneciente al departamento servicio donde se realizará el trabajo de investigación.	
9	File escaneado completo en PDF, una vez aprobado su proyecto	

*Si su proyecto no requiere consentimiento informado escribir NA.

NOTA: Los proyectos observados tienen 3 días hábiles para corregir las observaciones de lo contrario pasará para la siguiente reunión.

ANEXO 2

Carta de aceptación para ejecutar investigación en INEN.



Ministerio
de Salud



"AÑO DEL DIÁLOGO Y LA RECONCILIACIÓN NACIONAL"

Surquillo, 10 de Julio de 2018

CARTA N° 873 - 2018-CRP-DI-DICOMINEN

Srita.
JENNY KATHERINE BONIFACIO MUNDACA
Investigadora Principal
Presente.-

De nuestra consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente e informarle que el Comité Revisor de Protocolos del Departamento de Investigación del INEN, ha revisado y aprueba el trabajo de investigación Titulado: UTILIDAD DEL PARÁMETRO HEMATOLÓGICO AUTOMATIZADO: "FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS (%FPI)", EN LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS PERIODO DE AGOSTO 2018 - JULIO 2019. INEN 18-56.

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe sobre los avances del dicho proyecto, así como las conclusiones del mismo a esta Oficina.

Esperando la respuesta para la respectiva aprobación, quedamos de Usted.

Atentamente,


M.C. Vázquez Chávez Jale
Presidente del Comité Revisor




Mg. Sandro Castañeda Zambrano
Miembro del Comité Revisor


M.C. Alberto Laphos Dávila
Miembro del Comité Revisor


M.C. Mayra López Costerres
Miembro del Comité Revisor


M.C. Henry Valdivia Franco
Miembro del Comité Revisor

ANEXO 3
Ficha de recolección de historias clínicas del servicio de trasplante de INEN.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS - SERVICIO DE TRASPLANTE								
HC	EDAD	SEXO	NEOPLASIA HEMATOLÓGICA	DÍA DE INGRESO	DÍA DE TPH (DÍA 0)	DÍA DE ALTA	S/S DE INFECCIONES	S/S DE DAÑO CARDIOVASCULAR
HC. Historia clínica; TPH. Trasplante de progenitores hematopoyéticos; S/S. signos y/o síntomas								

ANEXO 4

Ficha de recolección de parámetros hematológicos de estudio extraídos de analizador hematológico Sysmex XN 2000.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS					
HC	DIA POS TPH	CONTEO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS	CONTEO DE PLAQUETAS	% FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS	% FRACCIÓN DE RETICULOCITOS INMADUROS
TPH. Trasplante de progenitores hematopoyéticos					

ANEXO 5

Análisis de rangos de referencia de la % FPI en población de donantes de sangre de INEN, según guía de CLSI C28-A3: Definición, establecimiento y verificación de intervalos de referencia en el laboratorio clínico.

Variable	% FPI
----------	-------

Tamaño de muestra	40
Valor bajo	<u>1.0000</u>
Valor alto	<u>7.3000</u>
Promedio	3.5825
Mediana	3.3000
Desviación estándar	1.8571
Test de Shapiro-Wilk para Distribución normal	W=0.9308 (P=0.0171)

Método Robusto (CLSI C28-A3)	
Límite inferior	-0.4011
90% CI	-1.3697 to 0.2752
Límite superior	7.3186
90% CI	6.2619 to 8.1782

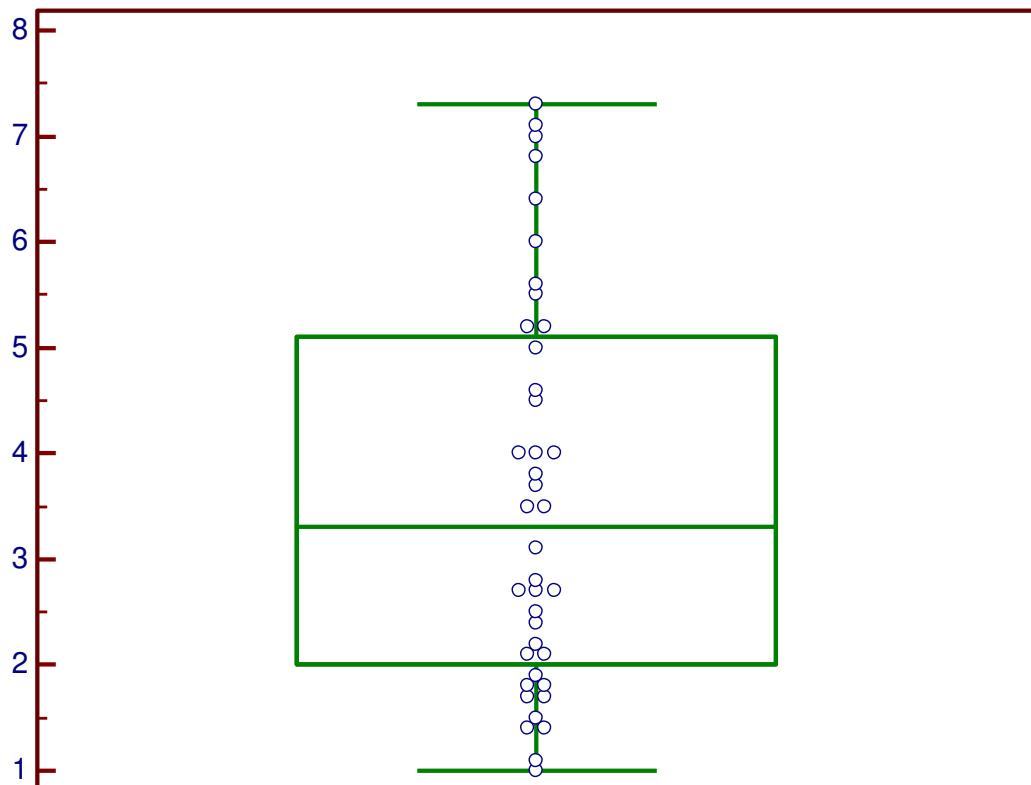


FIGURA 5. GRÁFICA DE CAJAS DE LOS VALORES DE LA % FPI PARA EVIDENCIAR LA MEDIANA Y SUS VALORES INFERIORES Y SUPERIORES

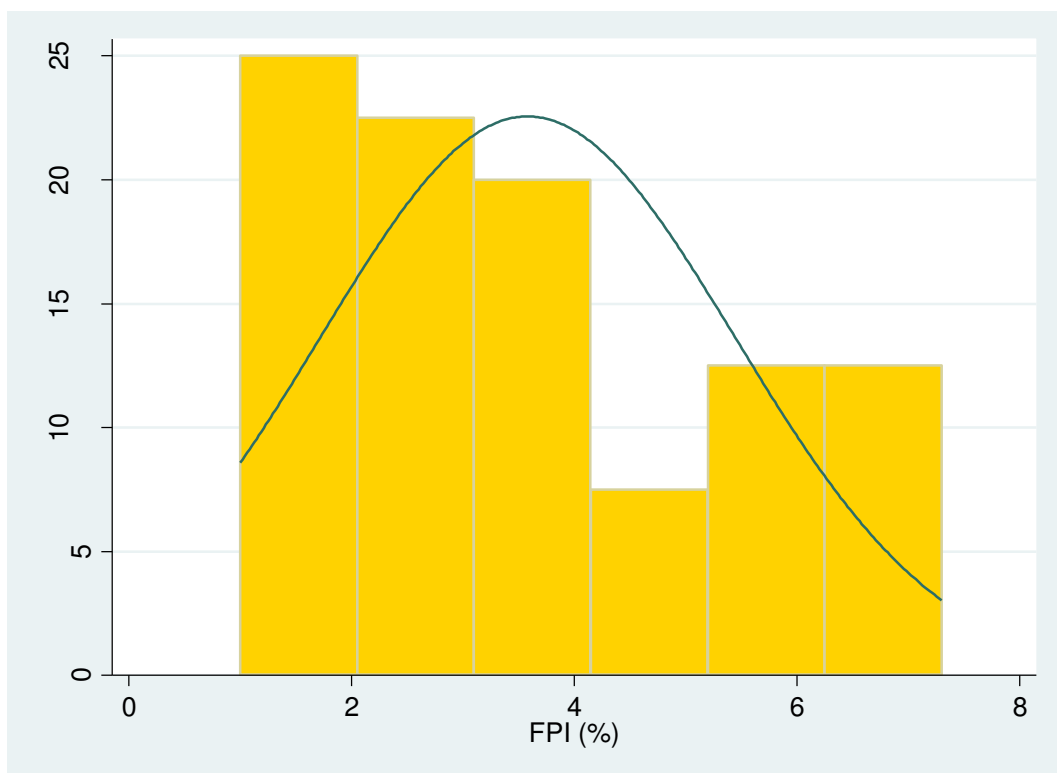


FIGURA 6. GRÁFICA DE PORCENTAJES DE LOS VALORES DE LA % FPI PARA EVIDENCIAR FRECUENCIA DE VALOR

ANEXO 6
Operacionalización de variables

Variable	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	SUBDIMENSIÓN	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	INTERVALO DE MEDICIÓN	FUENTE
Utilidad de fracción de plaquetas inmaduras. (% FPI) (Var. Dependiente)	Uso de plaquetas jóvenes o inmaduras para fines de la investigación.	Predictor	Parámetro que indica el arraigo, de la función hematopoyética de la médula.	No arraigo	No predictor < 2%FPI	Cuantitativa	Ordinal	Equipo automatizado hematológico.
				Arraigo	Predictor FPI $\geq 2\%$ FPI $\geq 3.3\%$			
Eficacia de trasplante de progenitores hematopoyéticos (Var. Independiente)	Implantar elementos celulares capaces de generar un sistema hematopoyético nuevo y sano.	Tiempo de respuesta de % FPI	Tiempo que demora en aparecer el porcentaje de plaquetas jóvenes luego del trasplante.		2-15 días	Cuantitativa	Ordinal	Ficha de recolección de datos. Sección Pos trasplante.
		Tiempo de respuesta del CAN Y PQ	Tiempo que demora en aparecer el conteo absoluto de neutrófilos y plaquetas luego del trasplante.		8-21 días	Cuantitativa	Ordinal	

